

비당뇨성 신질환에서 항고혈압 치료가 신손상 진행에 미치는 영향

경희대학교 의과대학 내과학교실

이 태 원

혈압조절과 신부전의 진행 억제

고혈압과 신질환 진행간의 연관성에 관한 연구는 사구체압과 혈류 등 사구체내 혈역학의 측정이 신질환 실험동물 모형 등에서 가능해지면서 본격적으로 이루어졌고, 그 결과 전신적 고혈압이 사구체에 전달될 수 있으며, 사구체 고혈압은 신손상을 초래할 수 있음을 알게 되었다^{1,2)}. 즉 전신혈압이 자가조절 영역을 벗어나거나 혈관질환이나 당뇨병 등에 의해 자가조절능이 파괴되는 경우에는 사구체 고혈압이 발생할 수 있고, 사구체 고혈압은 사구체 여과장벽에서 거대분자물질의 여과를 증가시키고, 신전 (stretching) 자극에 의해 조직의 섬유화를 초래하며³⁾, 세포간 접착분자의 활성화 및 이를 통한 임파구와 대식세포의 침윤 그리고 성장인자의 활성화 등에 의해 조직의 섬유화 및 사구체 비대 등을 일으킬 수 있다⁴⁾.

실제 임상에서는 고혈압과 신부전의 진행과의 관계를 밝히는데 여러 가지 어려움이 있다. 즉 혈압의 측정에 있어서 혈압의 지표가 수축기, 이완기, 평균 동맥혈압으로 다양하고 혈압의 24시간 주기적 패턴도 신질환에서는 비정상이며, 사구체 모세혈관의 압력을 직접 잴 수 없음을 물론이고, 성별, 연령, 인종에 대한 고려가 필요하고, 많은 비혈역학적 요소들이 고혈압과 함께 신부전의 진행에 영향을 미칠 수 있기 때문에 고혈압이 신부전의 진행에 미치는 영향을 증명하기는 쉽지 않다⁵⁾.

고혈압과 신부전의 진행에 대한 임상연구의 일환으로 Brazy 등은 다양한 원인에 의한 신질환 환자 86명에서의 후향적 분석을 통해 신기능 감소 속도가 평균 이완기혈압이 90 mmHg 미만이었던 환자군에서 그 이상인 환자군보다 느리다고 하였고⁶⁾, Oldrizzi 등은 다양한 신질환 환자 423명에서 저단백 식이요법

중 관찰한 10년 신생존율이 평균혈압이 100 mmHg 보다 낮은 환자에서는 96%이나, 100-110 mmHg 환자에서 74%로 떨어지고, 110 mmHg 초과 환자에서는 오직 48%에 불과하다고 하였다⁷⁾. 그 후 Northern Italian Cooperative Study에서는 말기신부전으로의 진행에 원인 신질환, 기저 혈청 크레아티닌치와 단백뇨와 같은 인자들이 전신고혈압 보다 더 중요한 영향을 미쳤지만, 평균혈압이 107 mmHg 이상인 고혈압 환자에서 가장 나쁜 신생존율을 보였다고 하였다⁸⁾. 이상의 연구들은 고혈압이 신부전 진행에 미치는 특이한 역할을 알아보기 위해 진행되지는 않았지만 고혈압이 신부전 진행과 관련이 있다는 임상적 단서를 제공하였다.

고혈압의 치료가 신질환의 진행을 지연시키는데 중요한 작용을 한다는 사실이 분명히 제시된 것은 1994년도의 Modification of Diet and Renal Disease (MDRD)의 연구결과에 의해서이다⁹⁾. 이 연구는 비당뇨병성 신질환 환자에서 2종류의 목표혈압에 따른 신부전의 진행에 대해 관찰한 대규모 연구로써, 단백뇨가 하루 1 g 이상인 신질환 환자에서 혈압의 목표를 일반 목표혈압인 135/85 mmHg 보다 낮은 125/75 mmHg (낮은 목표혈압)으로 했을 때 신질환의 진행을 늦출 수 있음을 관찰하였다.. 이러한 낮은 목표혈압의 성취에 따른 신부전 진행억제 효과는 기저 단백뇨 배설량이 많았던 환자에서 더욱 뚜렷하였다. 즉 단백뇨가 하루 1 g 이상인 환자에서 낮은 목표혈압 성취시 신기능 감소 억제 효과가 좋았으며 이들 중에서도 하루 3 g 이상이었던 환자에서 가장 효과가 분명하였다. 즉 하루 3 g 이상의 심한 단백뇨 환자에서 일반 목표혈압을 성취하면 GFR이 1년에 13 mL/분 정도가 감소된데 비해 낮은 목표혈압 성취환자에서는 1년에 7 mL/분 정도 감소되었고, 단백뇨 1 g/일 미만의 경한 단백뇨 환자에서는 낮은 목표혈압의 성취

가 GFR 감소를 낮추는데 효과를 보이지 못하였다. 그러나 경한 단백뇨 환자에서 GFR 감소가 1년에 3-4 mL/분 정도로 서서히 이루어지므로 이 연구의 관찰 기관인 2.2년 정도의 짧은 기간에는 고혈압 치료에 따른 GFR 감소억제 효과가 뚜렷하게 부각되어 나타나지 않았을 수도 있으며, 이들 환자에서도 낮은 목표혈압을 성취하면 진행성 신질환에서 나타나는 단백뇨 증가를 의미있게 낮출 수 있고, 그 결과 신보호 효과를 보일 수 있다는 점을 고려한다면 경한 단백뇨 환자에서도 낮은 목표혈압을 달성하고 유지하는 것이 바람직할 것이다.

결국 신질환 환자의 고혈압 치료시 목표혈압은 단백뇨가 없는 경우 130/85 mmHg 미만으로¹⁰⁾, 1 g 이상인 단백뇨가 있는 경우 낮은 목표혈압인 125/75 mmHg (MAP 92 mmHg) 미만으로 조절하는 것이 권유된다. 단 예외적으로 상염색체 우성 다낭성 신질환 환자에서는 낮은 목표혈압을 성취해도 신기능의 감소 지연 효과를 볼 수 없지만¹¹⁾, 이들 환자에서도 GFR이 정상치의 반이하로 감소되기 전에 조기에 치료를 시작하면 질환의 진행을 늦출 수 있다고 한다¹²⁾.

참고로 위의 MDRD의 연구에서 혈압을 낮추기 위해 투여한 항고혈압제의 종류는 enalapril, diltiazem, 이노제 등이었고, 항고혈압제의 종류에 따른 신기능 감소 억제 효과에 대한 구분은 따로 하지 않았다.

항고혈압제 종류에 따른 신부전 진행의 억제

1. ACE억제제

1) ACE억제제에 의한 단백뇨 감소와 신부전 진행 억제

“신보호”(renoprotection)와 관련된 약제 하면 ACE억제제가 가장 먼저 떠오를 정도로 ACE억제제의 신보호작용은 인상적이다. ACE억제제의 신보호작용 중에서도 단백뇨 감소는 큰 부분을 차지한다.

(1) 신부전 진행억제와 관련된 임상연구

1980년대 중반에 ACE억제제가 신장의 구조적 손상의 예방에 다른 항고혈압제보다 우수하다는 신손상 동물모델에서의 실험보고가 있었고¹³⁾, 그 후 몇몇 후향성 또는 소규모의 임상연구에서 ACE억제제가 제1형 당뇨병성 신증¹⁴⁾과 여러 비당뇨병성 신질환¹⁵⁾에서 신부전 진행 억제에 효과가 있다는 보고가 있었다.

이상의 실험적 그리고 임상적 증거에 근거하여

1980년대 후반에는 진행성 신질환에서 ACE억제제의 효과에 대한 대규모의 다기관 전향적 무작위 임상연구가 시행되었다. 이 중 비당뇨병 환자들을 대상으로 한 주요 임상연구를 살펴보면 다음과 같다.

Giatras 등은 비당뇨병성 신질환 환자를 대상으로 한 10-11 연구들에 대한 메타분석 (ACE Inhibition and Progressive Renal Disease: AIPRD study)을 통해 ACE억제제가 다른 항고혈압제보다 말기신부전으로의 진행을 억제하는데 효과적이었다고 보고하였다¹⁶⁾. 그러나 ACE억제제 사용군에서 수축기/이완기 혈압이 대조군보다 9.4/1.9 mmHg가 더 낮았던 관계로 본 약제의 신부전 진행 억제 효과가 혈압조절의 효과 때문일 수도 있다는 가능성 때문에 ACE억제제의 특이한 진행 억제 효과는 알 수 없었다.

한편 Maschio 등의 benazepril이 신부전 진행에 미치는 영향에 대한 연구 (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency: AIPRI study)에서도 benazepril이 신부전 진행 억제에 효과가 있고 단백뇨 감소에서도 더 효과적이었으나 benazepril 군에서 목표혈압 성취율이 높았고 평균 이완기혈압이 더 낮아 본 약제에 의한 신부전 진행 억제가 혈압조절의 효과인지 단백뇨 감소의 효과인지에 대한 구분은 하지 못하였다¹⁷⁾.

그 후 GISEN group이 REIN 연구 (Ramipril Efficacy in Nephropathy)를 통해 비당뇨병성 신증에서의 ramipril 효과를 조사하였는데 ramipril군과 대조군간에 수축기/이완기 혈압에 차이가 없었음에도 불구하고 ramipril 군에서 GFR 감소 속도가 느리고 단백뇨 감소가 현저함을 보고하면서 ACE 억제제가 혈압강화작용과는 독립적으로 단백뇨 감소 등에 의한 신보호작용을 한다는 사실을 비로소 밝히게 되었다¹⁸⁾.

위의 연구들에 의하면 ACE억제제의 신부전 진행 억제효과는 기저단백 배설량의 정도에 따라 달리 나타난다. AIPRI 연구에서는 아군 (subgroup) 분석을 통해 비당뇨병성 신증에서 ACE억제제 투여시 기저혈청 크레아티닌치가 2배로 증가되거나 말기신부전에 빠질 위험도가 기저단백 배설량이 3 g/일 이상인 경우 66%가 감소되며, 1-3 g/일은 53%, 1 g/일 미만은 31%가 감소된다 하였다¹⁷⁾. AIPRD 연구도 비슷한 결과를 보였는데 요단백 배설량이 많은 환자에서 ACE억제제의 이점이 더 크고 0.5-1 g/일의 요단백 환자에서도 말기신부전 진행 위험성이 의미있게 낮아진다

고 하였다¹⁶⁾. REIN 연구에서도 단백뇨의 정도에 따른 아군 분석에서 신기능 감소 종착점에 도달할 상대적 위험도는 단백뇨 1.5 g/일 이상시와 미만시 각각 2.8, 1.2 이었고 (stratum 1), 단백뇨 7 g/일 이상, 4.5-7.0 g/일, 그리고 3.0-4.5 g/일 시에 각각 3.4, 2.1, 1.7 이라 하였는 바 (stratum 2), 위 연구들과 마찬가지로 단백뇨 배설량이 많은 경우에 ACE억제제의 이점이 더 큼을 확인하였다¹⁸⁾.

결국 ACE억제제의 신질환 진행 억제에 대한 이점은 기저 단백뇨 배설량이 많은 환자에서 더 크고, 비신증후역 단백뇨 환자에서도 효과가 있지만, 단백뇨가 소량이거나 없는 경우에 효과가 있는지는 아직 확실치 않다. 최근 Jafar 등은 ACE억제제의 신질환 진행 억제 효과가 기저 단백뇨 배설량이 많은 환자에서 더 크다는 것은 이들 환자에서 ACE억제제에 의한 단백뇨 감소 정도가 더 크기 때문이라는 사실을 발표하였다¹⁹⁾.

(2) 단백뇨 억제기전

ACE억제제가 사구체 고혈압을 감소시키고 이에 의해 사구체의 거대분자물질에 대한 투과성을 억제함으로써 혈장 단백질의 여과를 감소시키는 잘 알려진 사실이다. 최근에는 사구체 상피세포가 Ang II 수용체를 소유하고 있다는 사실이 알려지면서^{20, 21)}, ACE억제제가 Heymann nephritis에서 여과 틈새 (filtration slit)의 빈도 유지에 기여하여²²⁾ 사구체의 투과선택성을 호전시키고, 노화 쥐에서 ZO-1의 재분포를 예방한다거나²³⁾, 진행성 신손상에서 nephrin의 결합을 정상화 함으로써 단백뇨 감소효과를 보인다는 사실들이 보고되고 있다²⁴⁾.

단백뇨는 과거 사구체병변의 척도로만 인식되었으나, 최근에 전신적으로는 과용고 상태와 고지혈증에 의한 신손상을 초래할 수 있으며, 국소적으로도 신장 내에서 여러 종류의 독성 반응과 염증성 반응을 활성화시킴으로써 신질환의 진행을 촉진시킬 수 있다는 사실이 잘 알려져 있다.

Bertani 등은 사구체 모세혈관벽을 통해 여과된 단백질은 신독성을 가질 수 있으며, 신손상의 진행에 기여함을 시사하였다²⁵⁾. 이러한 임상적 관찰에 합당한 증거로는 신증을 가진 환자 중 단백뇨가 더 심한 환자에서 신부전의 진행이 더 빠르다는 사실이다²⁶⁾.

실험실에서의 세포배양과 단백뇨 신질환 동물모델에서의 많은 연구 결과들에 의하면 여과 단백질이 세뇨관 세포로 재흡수되면 세뇨관 상피세포를 활성화시킨

다. 이에 따른 생화학적 현상으로 혈관작용성 및 염증성 물질에 대한 유전자 발현을 상향조절함에 따라 endothelin-1²⁷⁾, MCP-1²⁸⁾과 같은 chemokines, 그리고 RANTES²⁹⁾, nitric oxide³⁰⁾, TGF- β ³¹⁾와 같은 단백질의 합성이 증가된다. 근위세뇨관 세포에서 과다 생산된 이들 물질들이 분비되면 간질에 염증성 반응과 섬유화를 초래한다. 이러한 과정은 단백뇨 존재시 세뇨관 상피세포에서 분비되는 cytokines와 간질에 축적되는 염증세포들에 의해 가속화된다³²⁾.

비선택적 단백뇨는 여러 종류의 독성물질과 염증성 물질을 소유하여 신질환의 진행을 촉진시킨다³³⁻³⁷⁾. 독성 그리고 염증성 물질들에는 보체계, 염증성 지단백, 철분 종류 그리고 여러 단백질 등이 포함된다. 비선택적 단백뇨에는 모든 대체 보체계의 성분이 포함되어 있고 공격복합체 (membrane attack complex: C5b-9)가 근위세뇨관 상피세포에 침착되면 세뇨관과 간질의 손상이 초래된다. 여과된 염증성 지단백은 세뇨관 상피세포와 작용하여 chemokine을 유도하고 염증세포 침윤으로 세뇨관의 염증성 반응을 일으킨다. 그리고 여과된 철분 (Fe^{3+}) 또는 transferrin은 유리산소기 (free oxygen radical) 생성을 유도하여 세뇨관 상피세포에 독성 반응을 일으킨다. 여과된 insulin-like growth factor (IGF-1)등 성장인자와 단백뇨에 의해 유도된 mitogen 등은 세뇨관 상피세포의 증식을 초래하고 그 결과 세뇨관강을 침범할 수 있다.

결국 비선택적 단백뇨에 함유된 다양한 독성, 그리고 염증성 물질들은 사구체 특히 족세포의 손상으로 단백뇨를 더욱 촉진시키고, C5b-9 침착, chemokines에 의해 유도된 염증세포 침윤, 철분에 의해 유도된 자유산소기 등에 의해 세뇨관 손상을 일으키고, 단백뇨에 의해 유도된 성장인자들과 여과된 IGF-1은 세뇨관 상피세포 증식을 일으키며, TGF- β 와 endothelin-1 등은 세뇨관과 간질조직의 섬유화를 초래할 수 있다.

(3) 단백뇨 환자에서 ACE 억제제의 사용과 효과

사람에서 신보호작용이 입증된 ACE억제제는 enalapril, captopril, benazepril, ramipril과 같은 약제들이다. 이 약제들을 포함하는 ACE억제제의 신보호 작용은 ACE억제제의 class-specific한 효과로 간주된다.

단백뇨 환자에서 ACE억제제 투여 효과는 면역억제제의 경우처럼 부분관해 (2.0 g/일 미만)와 완전관

해 (0.5 g/일 미만)로 구분하기도 한다. ACE억제제 투여로 단백뇨가 감소되는 환자에서는 신부전의 진행이 지연되나 그렇지 않은 경우에는 신기능의 손실이 계속 진행된다. ACE억제제의 단백뇨 감소 효과는 투약 2-3개월 후에나 나타난다. 식이에서 고염식이 본 약제의 단백뇨 감소 효과를 약화시키므로 염분제한식이 필요하고, 단백질 섭취 제한이 도움이 된다³⁸⁾.

단백뇨 배설량에 대한 목표치는 하루에 1 g 미만이 권유된다. 이는 24시간 요단백 배설량이 1 g 미만인 환자에서 GFR 감소속도가 가장 느리고, 장기적으로도 신기능이 안정적으로 유지되었다는 점에 근거한다³⁹⁾. 이 목표 달성에 필요한 ACE억제제의 용량은 ramipril은 3 g/일, enalapril은 5 g/일, benazepril은 10 mg/일, capropril은 75 mg/일 정도로 적지도, 많지도 않은 용량이다. ACE억제제의 용량을 고용량(초회용량의 4-8배)으로 하는 것이 단백뇨 감소 및 신보호 효과를 증강시키는지는 확실하지 않다. 그러나 혈압의 목표치가 달성되었지만 신증후역 단백뇨가 지속되는 환자에서는 용량 증량을 시도해볼 직하다. 최근 ramipril을 5 mg에서 최대 20 mg까지 투여하면서 단백뇨에 대한 효과를 관찰한 한 논문에 의하면 ramipril의 용량을 늘리더라도 혈압에는 별 영향이 없으면서 단백뇨를 더욱 감소시키므로 ACE억제제의 용량 조절을 혈압만을 기준으로 하는 것은 적절하지 않음을 시사하였다³⁹⁾.

ACE억제제에 의한 단백뇨 감소효과는 환자 개인에 따라 다르게 나타난다. 단백뇨 감소 효과가 없는 환자는 이 약제에 대한 저항성이 있는 것이며 신부전의 진행을 늦추기 위해서는 원인을 찾아 교정하는 것이 중요하다. 신질환의 종류에 따라서도 ACE억제제에 대한 단백뇨 감소 반응이 다르다. 신질환 중 과여과에 의한 신질환은 ACE억제제에 반응이 좋아 투약 후 단백뇨가 55-65% 정도 감소되고, IgA 신증에서는 43% 정도 감소된다. 반면 FSGS나 MGN에서는 단백뇨 감소가 24-27%로 덜한 편인데, 이들 질환내에서도 개인에 따라 현저한 차이를 보이며 일부 환자에서는 50% 이상의 단백뇨 감소를 보이기도 한다⁴⁰⁾. 유전적 요인에서도 ACE 유전자형이 ACE억제제에 의한 단백뇨 감소와 신부전의 진행에 영향을 미칠 수 있다. 최근 REIN study에 의하면 DD유전자형에서 II유전자형보다 ACE억제제의 단백뇨 감소효과와 신보호 효과가 더욱 우수하다 하였는데⁴¹⁾ 경한 신증상을 보이

는 당뇨병 환자에서는 이와 상반되는 결과도 관찰되었다⁴²⁾. 혈장 레닌은 ACE억제제에 대한 신장의 혈액학적 반응을 예견하지 못한다 하며, 순환 Ang II 보다는 신장내 Ang II의 생산이 ACE억제제의 신보호 효과를 결정한다⁴³⁾.

2) ACE억제제에 의한 Ang II 작용 억제와 Ang II의 신손상 기전

Jafar 등은 ACE억제제가 고혈압의 조절과 단백뇨 감소 뿐만이 아닌 다른 작용기전을 통해서도 신부전의 진행을 억제하리라는 사실을 보고하였다⁴⁴⁾. 이들은 AIPRD 연구대상 환자의 군별 분석이 아닌 개별 환자 각각의 성적에 대한 분석을 통해 ACE억제제가 신질환의 말기신부전으로의 진행에 대한 위험성 감소에 유의함을 재확인하면서, 이는 ACE억제제의 혈압조절과 단백뇨 감소 작용에 의한 것이기도 하지만, 이들에 의한 효과를 다 보정한 후에도 ACE억제제 사용시 말기신부전의 위험도가 더 낮으므로 ACE억제제의 그의 작용이 추가로 ACE억제제의 신부전 진행 억제에 관여할 것임을 시사하였다. 여기에는 ACE억제제에 의한 Ang II의 여러 신손상 기전 억제작용이 관여할 것으로 생각된다.

Ang II는 강력한 혈관수축 작용을 하며, 세뇨관에 직접 작용하거나 알도스테론의 분비를 통해 체내에 체액저류를 일으켜서 혈압을 상승시키는 잘 알려진 사실이다. 알도스테론은 혈압을 증가시킬 뿐 아니라 조직의 섬유화를 촉진시킨다. 그리고 Ang II는 유출세동맥을 수축시켜 사구체고혈압을 일으킨다⁴⁵⁾. 사구체 고혈압은 거대분자 물질의 사구체의 투과성을 증가시키고 그 결과 세뇨관과 간질 등에 섬유화를 촉진시킬 수 있다.

Ang II는 그 외 여러 가지 생물학적 작용을 가진다⁴⁶⁻⁴⁸⁾. PDGF, bFGF, TGF- β , IGF, osteopontin, vascular cell adhesion molecule-1, PAI-1과 같은 인자들을 활성화시켜 신세포의 증식과 비대 및 섬유화를 초래하여 사구체경화를 일으킬 수 있다. 특히 TGF- β 나 ET-1은 콜라겐 합성을 증가시키고, 신조직의 섬유화를 촉진한다. 또한 산화성 스트레스를 증가시킨다⁴⁹⁾. 즉 NO를 퇴화시켜서 혈관수축을 촉진하고, LDL의 산화를 통해 동맥경화를 촉진시키며, 접착분자 물질, MCP-1, cytokine의 발현을 증가시킨다. NF- κ B와 같은 세포내 염증성 신호전달체계를 활성화시켜서 angiotensinogen 유전자를 자극하여 Ang

II의 생성을 촉진하고, 다른 한편 TNF- α 의 합성을 자극하며 암모니아 생성을 통해 대체 보체경로를 활성화시켜 신손상을 촉진한다⁵⁰⁻⁵².

2. AT₁ 길항제

1) 병태생리학적 작용기전에서 ACE억제제와의 비교

ACE억제제와 Ang II 제1형 수용체 차단제(AT₁ 길항제)는 각각 Ang II의 생성을 억제하거나, Ang II의 AT₁ 수용체에 대한 결합을 방해함으로써, Ang II에 의한 AT₁ 수용체 자극을 감소시킨다는 점에서 공통점이 있으나 다음과 같은 몇가지 작용기전의 차이점이 있다.

첫째, ACE억제제는 bradykinin의 분해를 억제함으로써 bradykinin을 증가시킨다. 이에 의해 본 약제의 혈압 강하 효과가 강화되지만, 한편으로는 급성 저혈압성 반응, 기침, 혈관신경성 부종, 투석막에 대한 아낙필락시스성 반응과 같은 부작용을 초래할 수 있다. 최근에 AT₁ 길항제도 AT₂의 활성화를 통해 혈관이나 신장에서 bradykinin을 증가시킬 수 있다는 사실이 AT₂가 과발현되거나⁵³ 결핍된⁵⁴ 유전자 변형 쥐에서 보고되었으나, 그 증가 정도가 ACE억제제에 비해 미미한 정도이고, 더구나 이 작용이 사람에서도 일어나는지는 아직 모른다.

둘째, AT₁ 길항제는 Ang II의 AT₁ 수용체에 대한 결합을 방해할 뿐 아니라, AT₂의 활성화를 통해서도 AT₁에 의한 혈관수축작용과 세포증식 작용을 억제한다.

셋째, ACE의 다른 효소가 Ang II 생성에 관여하므로 ACE 억제제를 투여하여도 Ang II 생성을 완전히 차단할 수 없다 이와 관련되어 가장 주목받는 효소는 사람 심장의 chymase이다⁵⁵. 쥐에서는 chymase가 Ang II를 생성할 수 있으며⁵⁶ 이가 과발현되면 고혈압을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있지만, 사람의 경우 조직 homogenate의 추출물에서 chymase 활성도가 쉽게 발견되기는 하지만 생체내 조직에서 이가 Ang II 생성에 기여하는지는 불분명하다. 만약 사람의 신장에서 chymase가 Ang II 생성에 영향을 미친다면 ACE억제제보다 AT₁ 길항제가 레닌-안지오텐신계 차단에 더욱 더 효율적일 것으로 추정할 수도 있지만 아직 이를 증명할만한 자료는 없고 후후 chymase-특이억제제 등을 이용한 연구가 더 필

요한 상황이다.

마지막으로 AT₁ 길항제의 경우 Ang IV를 증가시키고 ACE억제제는 감소시킨다. AT₁ 길항제는 Ang IV를 증가시키고 AT₄ 수용체를 통해 혈관 확장을 일으켜서 AT₁ 길항제의 효과에 기여할 것으로 추정되기도 하지만 사람에서 AT₁ 길항제의 효과와 관련되어 Ang IV/AT₄의 역할에 대한 분명한 증거는 아직 없다.

2) 신보호 효과와 부작용의 ACE억제제와의 비교

AT₁ 길항제의 신보호효과에 대해서는 실험동물 모델에서 잘 알려져 있으나, 사람에서는 제2형 당뇨병에서 AT₁ 길항제의 우수한 신보호 효과를 보고한 2종류의 대규모 임상연구 뿐이다. 그리고 심부전 환자에서는 ACE억제제와 AT₁ 길항제가 비슷한 효과가 있다는 대규모 무작위 전향적 연구가 있으나⁵⁷ 신질환에서는 이에 견줄만한 연구가 아직 없다. 즉 AT₁ 길항제와 ACE억제제의 신보호작용에 대한 차이에 대한 제대로 된 임상연구 보고는 비당뇨병성 신질환에서는 물론이고 당뇨병 환자에서도 아직 없다.

비당뇨병성 신질환에서 AT₁ 길항제가 ACE억제제와 마찬가지로 신질환의 진행 지연 효과가 있을 것으로 생각되지만 이를 직접 비교한 연구보고는 없고 신혈류나 단백뇨에 대한 두약제 효과의 간접 비교만 있다. 신혈류에 있어서 Hollenberg 등은 AT₁ 길항제가 chymase에 의해 생성된 Ang II에 대해서도 길항하므로 ACE억제제보다 더욱 신혈류를 증가시킬 가능성이 있음을 시사하였으나⁵⁸, 고혈압 또는 신질환 환자에서 이를 직접 측정해 본 연구 결과에 의하면 양 약물의 신혈류에 대한 효과는 차이가 없다⁵⁹. 단백뇨에 대한 효과에 있어서도 초기의 소규모 연구에서는 losartan이 중간크기 텍스트란의 여과를 줄이나 enalapril은 그렇지 못하다거나⁶⁰, losartan은 captopril에 비해 장기간 치료하여야 단백뇨를 줄인다거나⁶¹ 하는 등 AT₁ 길항제와 ACE억제제간에 단백뇨에 대한 사구체여과 장벽에 대한 작용에 미미한 차이가 있다는 보고가 있었으나 최근 신질환 환자에서 대규모로 시행된 연구에 의하면 양 약제간에 단백뇨 배설 억제 효과는 차이가 없는 것으로 알려져 있다⁶².

부작용면에서 AT₁ 길항제는 ACE억제제보다 기침이나 혈관신경성 부종 등 부작용이 적고, 심부전 환자에서 혈청 K의 증가가 덜하다. 이러한 이유로 ACE억제제의 부작용이 문제가 되어 ACE억제제를 사용하

기 어려운 경우에는 AT₁ 길항제로의 대체 사용이 적절하다.

3) ACE억제제와의 병합요법

ACE억제제와 AT₁ 길항제 병합요법의 이론적 근거는 ACE 이외의 효소에 의해 생성될 수 있는 Ang II의 AT₁ 수용체 결합 효과도 AT₁ 길항제가 차단할 수 있고, kinin 증가나 angiotensin¹⁻⁷을 통한 양 약제의 상승적 효과가 기대된다는 점이다. 반면 AT₂ 수용체 자극이 AT₁ 길항제의 이로운 효과에 상당량 기여한다면 AT₁ 길항제에 ACE 억제제의 추가가 해로울 수도 있다. 실제 사람에서의 두 약제 병합요법에 대한 연구 자료는 제한적이지만 병합요법이 단독요법보다 혈압강하 효과와 단백뇨 감소 효과가 더 큰 것으로 보고되고 있다⁶³⁾. 그러나 향후 장기적이고 전향적인 연구가 있어야 하겠고, 현재는 병합요법의 사용은 선택된 환자에 한해 실시하는 것이 적절하다고 간주된다. 병합요법시 hyperkalemia와 같은 부작용은 ACE억제제 단독요법의 경우와 비슷한 것으로 알려져 있고 혈관신경성 부작용 등과 같은 드문 부작용에 대해서는 아직 연구가 불충분한 상황이다.

3. 칼슘차단제

신질환의 진행을 억제하기 위한 목적의 칼슘차단제는 ND-CCB (nondihydropyridine calcium channel blocker: diltiazem이나 verapamil)가 좋다.

Dihydropyridine계의 CCB (D-CCB)는 단백뇨 감소 효과가 없고, 만약 혈압조절이 완전하지 못해 수축기 혈압이 110 mmHg 이상이거나 하면 오히려 단백뇨를 악화시키고 신질환의 진행을 촉진시킬 수 있다³⁹⁾. REIN 연구에서 D-CCB를 복용하는 환자들은 다른 항고혈압제를 복용하는 환자들보다 사구체 여과율의 감소가 더 빨리 발생되었다¹⁸⁾. 그러므로 D-CCB는 고혈압 치료를 위해 꼭 필요한 경우를 제외하고는 사용하지 않는 것이 바람직하다. 그리고 ACE 억제제와 ND-CCB의 병합요법은 아직 임상연구 수가 적고 대조연구는 없지만 동일한 혈압에서 약제의 단독요법보다 단백뇨 감소 효과가 더 크다는 보고가 있다⁶⁴⁾.

4. 이뇨제

ACE억제제 투여시 단백뇨 감소 효과를 위해서는 저염식이 (하루 2-3 g의 Na 섭취)가 필요하며, 이가 어려운 경우 병합사용할 약제로 이뇨제가 우선 선택

된다. 이뇨제 중 furosemide가 선호된다. 왜냐하면 효과면에서 thiazide 보다 우수하고 (thiazide는 혈청 크레아티닌치가 2.5 mg/dL 이상이면 효과가 없음) 다른 고리이뇨제 (loop diuretic) 보다 값이 저렴하기 때문이다. 단 ADPKD 환자에 이뇨제는 낭종의 성장을 일으킬 수 있어 질환의 진행속도를 촉진시키므로 피하는 것이 좋고 대신 염분제한을 철저히 한다⁶⁵⁾.

신질환 환자에서 항고혈압제의 실제 사용

혈압조절은 목표혈압이 성취될 때까지 우선 염분 섭취제한, 체중감소, 과음제한, 혈관수축 점안제, 또는 에스트로겐, 코카인, 요힘빈 등의 약물을 피하는 등 비약물적 치료를 시행하되 약물요법은 다음과 같은 단계에 의한다⁶⁶⁾.

1단계: 순차적으로 ACE억제제±이뇨제를 사용한다.

저용량 (초회용량) ACE억제제+염분제한
중등도 용량 (초회용량×2-4)+염분제한
중등도 용량 (초회용량×2-4)+염분제한+이뇨제

2단계: ACE 억제제와 이뇨제의 용량을 늘리는 것 보다는 ND-CCB를 추가한다.

ACE억제제+이뇨제+ND-CCB

인슐린 주사를 맞는 환자에서는 ACE억제제와 이뇨제 외에 clonidine이, 관상동맥질환 환자에서는 베타차단제가, 전립선증 환자에만 알파-1차단제가 추가로 선택된다.

이 단계에서도 목표혈압이 달성되지 못하면 이차성 고혈압, 특히 신동맥협착이 아닌지 알아보아야 하며, 이뇨제의 양을 증량한다.

3단계: 4약제 병합요법을 시행한다.

ACE억제제+이뇨제+베타 차단제+D-CCB
Minoxidil
알파-1 차단제
Clonidine

결국 신질환 환자에서 적절한 항고혈압제의 선택과 혈압의 조절은 신부전의 진행 억제에 있어서 가장 중요한 부분의 하나이다.

참 고 문 헌

- 1) Brenner BM, Meyer TV, Hostetter TH: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* **307**: 652-659, 1982
- 2) Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* **35**:654-660, 1989
- 3) Riser B, Cortes P, Zhao X, et al.: Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* **90**:1932-1943, 1992
- 4) Romero F, Rodriguez-Iturbe B, Parra G, et al.: Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* **55**:945-955, 1999
- 5) Ritz E, Orth S, Weinreich T, Wagner J: Systemic hypertension versus intra glomerular hypertension in progression. *Kidney Int* **45**:438-442, 1994
- 6) Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* **35**:670-674, 1989
- 7) Oldrizzi L, Bright C, De Biase V, Maschio G: The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **21**(Suppl 2):119-123, 1993
- 8) Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as causal components to progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **11**:461-467, 1996
- 9) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* **330**:877-884, 1994
- 10) Joint National Committee for the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1998 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* **148**:1023-1038, 1998
- 11) Klahr S, Breyer J, Beck G, et al.: Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **5**:2037-2047, 1995
- 12) Ecder T, Chapman A, Brosnahan G, et al.: Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **35**:427-432, 2000
- 13) Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* **77**:1993-2000, 1986
- 14) Parving HH, Hommel E, Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* **297**:1086-1091, 1988
- 15) Mann JEF, Ritz E: Preservation of kidney function by use of converting enzyme inhibitors for control of hypertension. *Lancet* **330**:622, 1987
- 16) Giatras I, Lau J, Levey AS, for the AIPRD Study Group: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* **127**:337-345, 1997
- 17) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* **334**: 939-945, 1996
- 18) The GISEN Group: Randomized, placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* **349**:1857-1863, 1997
- 19) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* **60**:1131-1140, 2001
- 20) Nitschke R, Henger A, Ricken S, Gloy J, Muller V, Greger R, Pavenstadt H: Angiotensin II increases the intracellular calcium activity in podocytes of the intact glomerulus. *Kidney Int* **57**:41-49, 2000
- 21) Gloy J, Henger A, FischeR KG, Nischje R, Mundel P, Bleich M, Schollmeyer P, Greger R, Pavenstadt H: Angiotensin II depolarizes podocytes in the intact glomerulus of the Rat. *J Clin Invest* **107**:2272-2281, 1997
- 22) Remuzzi A, Monaci N, Bonassi ME, Corna D, Zoja C, Mohammed EI, Remuzzi G: Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents loss of glomerular hydraulic permeability in passive hey-

- mann nephritis. *Lab Invest* **79**:1501-1510, 1999
- 23) Macconi D, Ghilardi M, Bonassi ME, Mohamed EI, Abbate M, Colombi F, Remuzzi G, Remuzzi A: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. *J Am Soc Nephrol* **11**:477-489, 2000
 - 24) Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, Vendramin G, Moriggi M, Ruggenenti P, Remuzzi G: ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* **276**:F457-466, 1999
 - 25) Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Broggin M, Remuzzi G: Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* **30**:488-496, 1986
 - 26) Wehrmann M, Bohle A, Bogenschutz O, Eissele R, Freislederer A, Ohlschlegel C, et al.: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* **31**:67-76, 1989
 - 27) Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, et al.: Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* **26**:934-941, 1995
 - 28) Wang Y, Chen J, Chen L, Tay YC, Rangan GK, Harris DC: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* **8**:1537-1545, 1997
 - 29) Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV: Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* **347**:669-671, 1990
 - 30) Aiello S, Remuzzi G, Noris M: Nitric oxide endothelin balance after nephron reduction. *Kidney Int* **53**:S63-S67, 1998
 - 31) Terzi F, Burtin M, Friedlander G: Early molecular mechanisms in the progression of renal failure: Role of growth factors and protooncogenes. *Kidney Int* **53**:S68-S73, 1998
 - 32) Border WA, Noble NA: Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* **331**:1286-1292, 1994
 - 33) Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression: In proteinuric nephropathies enhanced glomerular protein traffic contributes to interstitial inflammation and renal scarring. *Kidney Int* **51**:2-15, 1997
 - 34) Ogrodowski J, Hebert L, Sedmak D, et al.: Measurement of SC5b-9 in urine in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* **40**:1141-1147, 1991
 - 35) Abbate M, Zoja C, Rottoli D, et al.: Antiproteinuric therapy while preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein- and complement-dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. *J Am Soc Nephrol* **10**:804-813, 1999
 - 36) Hirschberg R: Bioactivity of glomerular ultrafiltrate during heavy proteinuria may contribute to renal tubulo-interstitial lesions: Evidence for a role for insulin-like growth factor I. *J Clin Invest* **97**:116-124, 1996
 - 37) Kriz W, Gretz N, Lemley K: Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* **54**:687-697, 1998
 - 38) Bakris G, Smith A: Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* **125**:201-204, 1996
 - 39) Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* **357**:160-168, 2001
 - 40) Praga M, Hernandez E, Montoyo C, et al.: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* **20**:240-248, 1992
 - 41) Perna A, Ruggenenti P, Testa A, et al.: ACE-genotype and ACE-inhibitors-induced renoprotection in chronic proteinuria nephropathies. *Kidney Int* **57**:274-281, 2000
 - 42) Penno G, Chaturvedi N, Talmud P, et al.: Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: Findings from the EUCLID randomized controlled trial. *Diabetes* **47**:1507-1511, 1998
 - 43) Price D, Porter L, Gordon M, et al.: The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **10**:2382-2391, 1999
 - 44) Jafar, et al.: *J Am Soc Nephrol* **10**:77A, 1999
 - 45) Brown NJ, Nakamura A, Ma L, et al.: Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* **58**:1219-1227, 2000
 - 46) Brenner B, Taal M: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEi to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* **57**:1803-1817, 2000
 - 47) Rovin B, Dickerson J, Tan L, et al.: Activation of nuclear factor- κ B correlates with MCP-1 expression by human mesangial cells. *Kidney Int* **48**:1263-1271, 1995

- 48) Klahr S, Morrissey JJ: Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 31: 171-176, 1998
- 49) Warnholtz A, Nickening G, Schulz E, Macharzina R, Bräsen JH, Skatchkov M, Heitzer T, Stasch JP, Griendling KK, Harrison DG, Böhm M, Meinertz T, Münzel T: Increased NADH-oxidase-mediated super-oxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 99:2027-2033, 1999
- 50) Li J, Brazier AR: Angiotensinogen gene activation by angiotensin II is mediated by the Rel A (Nuclear Factor- κ B p65) transcription factor: one mechanism for the renin angiotensin system positive feedback loop in hepatocytes. *Mol Endocrinol* 10:252-264, 1996
- 51) Brasier AR, LJ: Mechanisms for inducible control of angiotensinogen gene transcription. *Hypertension* 27:465-475, 1996
- 52) Brasier AR, Li J, Wimbish KA: Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 27: 1009-1017, 1996
- 53) Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, Miyazaki M, Nozawa Y, Ozono R, Nakagawa K, Miwa T, Kawada N, Mori Y, Shibasaki Y, Tanaka Y, Fujiyama S, Koyama Y, Fujiyama A, Takahashi H, Iwasaka T: Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 104:925-935, 1999
- 54) Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, Carey RM: Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT₂) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:6506-6510, 1999
- 55) Urata H, Kinoshita A, Perez DM, Misono KS, Bumpus FM, Graham RM, Husain A: Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 266:17173-17179, 1991
- 56) Caughey GH, Raymond WW, Wolters PJ: Angiotensin II generation by mast cell alpha- and beta-chymases. *Biochim Biophys Acta* 1480:245-257, 2000
- 57) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355:1582-1587, 2000
- 58) Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA: Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 32:387-392, 1998
- 59) Gainer IV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ: Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *New Engl J Med* 339:1285-1292, 1998
- 60) Schmitt F, Notov S, Martinez F, Lacour B, Hannedouche TP: Renal effects of angiotensin I-receptor blockade and angiotensin convertase inhibition in man. *Clin Sci* 90:205-213, 1996
- 61) Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45:861-867, 1994
- 62) Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF: Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 18:89-95, 2000
- 63) Russo D, Pisani A, Ballertta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al.: Additive anti-proteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33:851-856, 1999
- 64) Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54:1283-1289, 1998
- 65) Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G: Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, non-diabetic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *J Am Soc Nephrol* 9:2096-2101, 1998
- 66) Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman Jr NS, Robin BH: Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 59:1211-1226, 2001